

出血性膀胱炎之治療

彰化基督教醫院藥劑部藥師 許峯旗、葉怡柔、阮能玉、簡素玉

摘要

出血性膀胱炎為高劑量化學治療細胞毒性藥品常見的併發症，其臨床病程及症狀表現差異很大，症狀表現輕微者可能是無症狀及暫時性微血尿，嚴重時可能造成巨觀血尿伴隨著血塊、膀胱疼痛、膀胱痙攣、尿滯留及尿道阻塞等情形，常導致延長住院時間，甚至致死的可能。臨床上有許多特殊的方法與藥物被用於預防及治療出血性膀胱炎，且根據疾病嚴重度不同而有不同的處置方式，本文就預防、微創治療及手術治療等三方面加以探討。

關鍵字：出血性膀胱炎、化學治療細胞毒性藥品、血尿、hemorrhagic cystitis、chemotherapy、hematuria

壹、前言

出血性膀胱炎（hemorrhagic cystitis; HC）為高劑量化學治療細胞毒性藥品常見的併發症，其發生率約5% - 40%^{1,2}。其他可能造成HC之原因包括膀胱腫瘤、放射線療法、急性移植體對抗宿主疾病（acute graft-versus-host disease; GvHD）及病毒（例如：adenovirus、polyoma BK virus及cytomegalovirus）等^{1,3-6}。儘管採取預防措施（如強迫性利尿及投與解毒劑mesna），仍可能發生嚴重的HC，而造成巨觀血尿（macrohematuria）伴隨著血塊、膀胱疼痛及痙攣等情形，常導致延長住院時

間，甚至致死的可能^{1,2}。

貳、病因與臨床症狀

造成HC之常見原因包括高劑量化學治療細胞毒性藥品（如：cyclophosphamide及ifosfamide）¹及骨盆放射線療法^{2,3,5,7}，其發生率分別為2% - 40%及2.5% - 12%²。此外，腫瘤本身（例如：膀胱腫瘤、攝護腺癌、子宮癌、子宮頸癌及直腸癌）^{2,3,7}、其他化學治療細胞毒性藥品（例如：busulfan、etoposide、thiotepa、doxorubicin及fludarabine）^{1,3}、GvHD及病毒（例如：adenovirus、polyoma BK virus及cytomegalovirus）^{1,6}亦可能造成HC。

在投與化學治療細胞毒性藥品或骨盆放射線療法後，膀胱黏膜在初始會呈現水腫及易脆性，之後惡化成動脈內膜炎（endarteritis），會導致組織缺氧（hypoxia）、缺血（ischemia）及壞死（necrosis）³，因而造成HC。其他原因造成的HC，病理機轉目前尚不清楚，推測可能因為直接的膀胱上皮毒性及微血管損傷所致²。

HC之特徵為膀胱黏膜出血性發炎，因而造成排尿疼痛感及伴隨著血尿⁴。其臨床病程及症狀表現差異很大，症狀表現輕微者可能是無症狀及暫時性微血尿，嚴重時可能造成巨觀血尿伴隨著血塊、膀胱疼痛、膀胱痙攣、尿滯留及尿道阻塞等情

形，常導致延長住院時間，甚至致死的可能^{1,3-6}。

參、治療

目前關於HC之處理與治療並無統一的準則，但臨床上有許多特殊的方法與藥物被用於治療HC^{1-4,7,8}。依疾病嚴重度而有不同的處置：輕度之HC僅需門診治療，暫時性以補充水分處理，不需輸血或取出血塊；中度之HC需做血塊取出之處理，並給予持續性膀胱灌洗、膀胱鏡及明礬或硝酸銀等收斂劑灌注來止血；重度之HC則需給予輸血及採取更強效的處置措施，例如福馬林灌注、栓塞術、尿液分流術及膀胱摘除手術等（表一）³。

表一 出血性膀胱炎之治療³

輕微血尿（mild hematuria）：

1. 水份補充及強迫性利尿（superhydration）
2. 鹽水持續膀胱灌洗（saline continuous bladder irrigation）

中度及重度血尿（moderate and severe hematuria）

1. 明礬灌洗（alum irrigation）
2. 福馬林灌注（formalin instillation）
3. 硝酸銀灌注（silver nitrate instillation）
4. Estrogen
5. Pentosan polysulfate
6. 酚灌注（phenol instillation）
7. Prostaglandin灌注或灌洗（prostaglandin instillation or irrigation）
8. 高壓氧（hyperbarbic oxygen）
9. 栓塞術（embolization）
10. 手術
 - (1) 經皮腎造瘻管置入術 ± 輸尿管閉塞
（percutaneous nephrostomy tube placement ± ureteral occlusion）
 - (2) 內腸骨動脈結紮（hypogastric artery ligation）
 - (3) 迴腸尿路分流（ileal loop diversion）
 - (4) 皮膚輸尿管造瘻術（cutaneous ureterostomy）
 - (5) 輸尿管乙狀結腸吻合術（ureterosigmoidostomy）

依治療方式可分為微創治療 (minimally invasive measures) 及侵入性或手術治療 (invasive or operative treatment)²。分述如下：

一、微創治療

微創治療主要包含使用大孔徑導管進行膀胱灌洗及校正出血因素²，例如 formalin 灌注、alum 灌注、phenol 灌注、silver nitrate 灌注、prostaglandins 膀胱內使用及 conjugated estrogen 等^{2,3,7}。此外，高壓氧療法亦是另一種治療 HC 之選擇^{3,9}。

(一)、Formalin 灌注

Formalin 可水解蛋白質並凝結表層組織，因而可控制黏膜及黏膜下層之出血，已多年被使用於治療難治性 HC³。其方法為使用 1-10% formalin 溶劑於麻醉下進行膀胱灌注⁷，其止血效果為 71-83%²。使用前需先排除膀胱輸尿管逆流 (vesicoureteral reflux)，因 formalin 逆流至輸尿管會造成輸尿管纖維化、阻塞、水腎 (hydronephrosis) 及乳突壞死 (papillary necrosis)^{3,7}。另外，由於 formalin 長期留滯於膀胱會造成膀胱皺縮，因此可使用較低濃度及較短的留滯時間並以濃度漸增且留滯時間漸增的灌注方式來降低膀胱結疤 (bladder scarring) 的情形³。

(二)、Alum 灌注

Alum 為一收斂劑，可使出血表面之蛋白質凝結而達到止血效果³。其方法為使用 1% alum solution 進行持續性膀胱灌注^{2,3,7}，其止血效果超過 30%²，但因 alum 可能形成厚的凝結物而阻塞導管並覆蓋於泌尿上皮細

胞 (urothelium) 而造成後續灌注之困難，因此停止灌注後出血情形可能再復發²。

(三)、Phenol 灌注、silver nitrate 灌注

Phenol 灌注是以 30 c.c. 100% phenol 加上 30 c.c. glycerin 注入膀胱內留置 1 分鐘；silver nitrate 灌注則是使用 0.5-1% silver nitrate 溶液灌注 10-20 分鐘⁷。此二種方法曾被建議用於具生命威脅性之 HC，但因其效果短暫、副作用大且需麻醉等缺點而較少被使用^{2,7}。

(四)、Prostaglandins 膀胱內使用

Prostaglandins (包括 PGE₂ 及 PGF_{2- α}) 是很好的血管收縮劑，膀胱內使用可用於治療 HC^{2,3,7}，止血效果達 60%⁷，但目前並無標準建議劑量。其可能的止血機轉為促進血管平滑肌收縮，進而達到止血作用^{2,3}；另一方面，因可增加腎血流及尿液製造而達到 HC 症狀之緩解²。此療法的主要缺點在於其可能造成嚴重的膀胱痙攣且價格較為昂貴^{2,7}。

(五)、Conjugated estrogens

數個案例報告結果顯示 conjugated estrogens 為一簡單且有效的治療出血性膀胱炎之選擇 (表二)^{2,3,5,6,10}，其可能的止血機轉為降低膀胱黏膜血管之損傷⁵。此療法在使用上的優點為簡單、價格合理及耐受性佳²。然而，長期暴露於 estrogens 會增加致癌的危險性，雖然目前對於短期投予高劑量 estrogen 與致癌性之間的關聯性仍未知，但短期投予 estrogen 可能和高凝血 (hypercoagulability) 之副作用有關¹。因此，對於有栓塞、心臟或腦血管疾病之出血性膀胱炎患者，不建議長期使用高劑量之 estrogen²。

表二 Estrogen用於治療出血性膀胱炎之案例報告^{2,5,6,10}

案例報告	病人	Estrogen劑量	結果
一	10個造血幹細胞移植後之出血性膀胱炎病人	IV 25-100 mg/day, then tapered to PO 5-10 mg/day	1. 反應 ^a ：8人顯著改善，其中6人未再復發 2. 副作用：大多數病人耐受性佳，僅1人因肝毒性而中斷治療
二	7個因癌症、使用cyclophosphamide或放射線療法而引起嚴重出血性膀胱炎之病人	PO 5 mg/day, then tapered to 0.625 mg/day	1. 反應 ^a ：5人完全解除症狀，1人症狀減輕 2. 副作用：無副作用發生
三	5個因放射線療法、癌症或使用cyclophosphamide而引起嚴重出血性膀胱炎之病人	2人出血較頻繁：IV 60 mg/day (1 mg/kg/day), then followed by PO 5 mg/day 另3人：PO 5 mg/day	1. 反應 ^a ：4人完全解除症狀，另1人症狀暫時緩解後仍再復發 2. 副作用：無副作用發生
四	1個因接受腎移植而引起嚴重出血性膀胱炎之病人	IV 1 mg/kg/day, then followed by PO 5 mg/day	1. 反應 ^a ：成功地達到血尿的控制 2. 副作用：無副作用發生

^a反應：血尿改善情形

(六)、Pentosan polysulfate

Pentosan具抗凝血及溶解血栓的作用³，有研究顯示口服pentosan可有效地控制放射線療法及cyclophosphamide引起之出血性膀胱炎的血尿情形^{3,11}。一個包括60位出血性膀胱炎病患（接受放射線療法及cyclophosphamide者分別為53位及7位）投與口服pentosan（100 mg TID）的研究顯示，對於追蹤評估的51位病患中有31位達到有效地血尿控制（其中有10位因血尿完全停止而停用pentosan，另外21位則減量至100 mg）¹¹。

(七)、高壓氧療法

高壓氧因能促進缺氧組織癒合及幫助血管增生的作用而被用於治療出血性膀胱炎³，特別是接受骨盆放射線療法所引起之難治性HC⁹。高壓氧療法的使用通常耐受性佳，其副作用並不常見，包括視覺障礙、耳咽管功能失調及幽閉恐怖症

（claustrophobia）⁹。僅限於情況穩定者使用⁹。

二、侵入性或手術治療

對於微創療法無效或發生危及生命的HC時，則需採取侵入性或手術治療^{2,3}，包括膀胱或內迴腸動脈栓塞術、經皮腎造瘻管置入術、輸尿管閉塞、內腸骨動脈結紮、迴腸尿路分流、皮膚輸尿管造瘻術、輸尿管乙狀結腸吻合術及膀胱切除術等^{2,3,7}。由於動脈栓塞有其不可預期的副作用可能性，一般較少建議使用⁷；另外，對於膀胱切除術的施行須慎重考慮，由於接受放射線治療後的骨盆器官會有手術界線不明、沾黏嚴重及容易出血的情況，因此手術不易⁷。外科手術的目的在於解決阻塞性尿病變與危及生命的出血，醫師們可根據不同的適應症來選擇使用⁷。

肆、預防

預防是避免發生出血性膀胱炎的最佳方法，包括持續性地膀胱灌洗、superhydration（經口服或靜脈注射給予水份之補充及強迫性利尿）及投與mesna^{2,3}。Mesna為一sulfhydryl compound，在血中會氧化成非活性disulfide，此氧化物經腎臟

再活化作用後會於尿中與acrolein（為cyclophosphamide及ifosfamide之毒性代謝物）結合形成非活性thioether並排出，因此對於接受oxazaphosphorine類抗癌藥（cyclophosphamide及ifosfamide）療法之病患可作為有效地膀胱保護劑³。但目前FDA僅核准mesna用於預防ifosfamide引起之HC，並未核准用於預防cyclophosphamide引起之HC（表三）⁸。

表三 Mesna用於出血性膀胱炎之預防⁸

適應症	FDA核准	建議劑量
預防cyclophosphamide引起之HC ^a	未核准	目前無標準化之劑量
預防ifosfamide引起之HC ^a	核准	有3種使用方式： 1. bolus IV regimen: IV bolus 20% of ifosfamide dose (w/w) at 0, 4, 8 h 2. oral tablet regimen: IV bolus 20% of ifosfamide dose (w/w) at time of infusion, tablets 40% of ifosfamide dose at 2 and 6 h 3. continuous IV regimen（非FDA核准）： bolus dose（20% total ifosfamide dose），then 40% of ifosfamide continuous infusion, continuing for 12 to 24 hours after the completion of the ifosfamide infusion

^aHC: Hemorrhagic cystitis, 出血性膀胱炎

伍、結論

引起出血性膀胱炎最常見的原因為高劑量化學治療細胞毒性藥品及骨盆放射線療法，嚴重時可能會危及生命。預防是避免發生出血性膀胱炎的最佳方法，包括給予水分補充、強行利尿及預防性投與mesna。然而，一但出血性膀胱炎被確立診斷，其處置方式是根據疾病嚴重度予以治療，包括微創治療及手術治療。目前關於出血性膀胱炎之處理與治療並無統一的準則，但臨床上有許多特殊的方法與藥物使用，而這些療法的選擇皆有其限制，使

用上需視病人的個別情況來做選擇。

參考資料：

1. Ordemann R, Naumann R, Geissler G, et al: Encouraging results in the treatment of haemorrhagic cystitis with estrogen-report of 10 cases and review of the literature. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 981-5.
2. Miller J, Burfield GD, Moretti KL, et al: Oral conjugated estrogen therapy for treatment of hemorrhagic cystitis. J Urol 1994; 151(5): 1348-50.
3. Uptodate: Cystitis in patients with cancer. Version 17.1, 2009.

4. Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, et al: Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *Br J Haematol* 2008; 142: 717-31.
5. Liu YK, Harty JI, Steinbock GS, et al: Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. *J Urol* 1990; 144: 41-3.
6. Heath JA, Mishra S, Waters KD, et al: Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 523-6.
7. 李偉嘉、劉詩彬：放射治療後之出血性膀胱炎。台灣醫學2000; 4: 231-4。
8. Micromedex Healthcare Series 2009, Vol 140.
9. Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS: The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* 1999; 162: 647-54.
10. Rodriguez Luna JM, Teruel JL, Vallejo J: Control of massive hematuria in idiopathic hemorrhagic cystitis after administration of conjugated estrogen. *J Urol* 1992; 148: 1524-5.
11. Sandhu SS, Goldstraw M, Woodhouse CR: The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate. *BJU Int* 2004; 94:845-7.

Management of Hemorrhagic Cystitis

Feng-Chi Hsu, I-Rou Yeh, Neng-Yu Juan, Su-Yu Chien

Department of Pharmacy, Changhua Cristian Hospital

Abstract

Hemorrhagic cystitis is a well known complication after high-dose chemotherapy. The clinical course of this complication is heterogeneous. The manifestations vary from asymptomatic and transient microhematuria to repeated episodes of macrohematuria with blood clots, bladder pain, spasms, urinary retention and urinary tract obstruction. It can cause prolonged hospitalizations and can contribute to death. Many different treatment regimens for hemorrhagic cystitis have been applied, and various grading schemes based upon the level of intervention required for therapy have been used. In this article, we review the prevention, minimally invasive measures and operative treatment for hemorrhagic cystitis.